

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941
—

THÈSE

N° —

412

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{me} Nadia ARINAL

Née à Paris, le 24 juin 1914

**Les Ulcères gastriques
expérimentaux
produits par le Cinchophène**

**Travail de la Chaire d'Hydrologie Minérale
et Climatique**

Président : M. le Professeur Maurice CHIRAY.

PARIS
EDITIONS TECHNIQUES
18, RUE SÉGUIER, 18

1941

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **ARINAL.**

Nom de jeune fille : **RASKINE.**

Prénom : **Nadia.**

22 DEC. 1941

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque.)

**ARINAL Nadia. — Les ulcères
gastriques expérimentaux produits
par le cinchophène. — Editions
Techniques, in-8° r., p. 64.**

*(Thèse de Médecine (Univ.), Paris
1941, n°)*

**ARINAL Nadia. — Les ulcères
gastriques expérimentaux produits
par le cinchophène. — Editions
Techniques, in-8° r., p. 64.**

*(Thèse de Médecine (Univ.), Paris
1941, n°)*

**ARINAL Nadia. — Les ulcères
gastriques expérimentaux produits
par le cinchophène. — Editions
Techniques, in-8° r., p. 64.**

*(Thèse de Médecine (Univ.), Paris
1941, n°)*

**ARINAL Nadia. — Les ulcères
gastriques expérimentaux produits
par le cinchophène. — Editions
Techniques, in-8° r., p. 64.**

*(Thèse de Médecine (Univ.), Paris
1941, n°)*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0007

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{me} Nadia ARINAL

Née à Paris, le 24 juin 1914

Les Ulcères gastriques

expérimentaux

produits par le Cinchophène

**Travail de la Chaire d'Hydrologie Minérale
et Climatique**

Président : M. le Professeur Maurice CHIRAY.

PARIS

EDITIONS TECHNIQUES

18, RUE SÉGUIER, 18

1941

Le Doyen..... BAUDOUIN.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVI-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	N...
	N...
	N...
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	N...
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	N...
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	N...
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique thérapeutique médicale	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	N...
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	N...
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON Justin. Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CACHERA . . . Pathologie médicale.
 CORDIER . . . Anatomie.
 COSTE. Pathologie médicale.
 COUVELAIRE Roger. Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY. Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.). Physique.
 DESOILLE . . . Médecine légale.
 DIGONNET . . . Obstétrique.
 DOGNON . . . Physique.
 FÈVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 DE GENNES. . Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 MARCHAL . . . Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX. . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET. . Pathologie médicale.
 MOUQUIN. . . Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÉNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULÉ		GATELLIER. . .	
CHABROL		DE GAUDART	
CHEVALLIER ..		D'ALLAINES. .	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET. .	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE VENERE

A MA MERE

A MON MARI

A MES ENFANTS

JEAN-CLAUDE et JANNICK

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MAURICE CHIRAY

Professeur d'Hydrologie et Climatologie

Médecin de l'Hôpital Bichat

qui nous a toujours témoigné une constante bienveillance. En remerciements de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre admiration la plus vive.

A Monsieur le Professeur Agrégé

LOUIS JUSTIN-BESANÇON

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Pour l'accueil qu'il nous a réservé au Laboratoire
d'Hydrologie.*

En témoignage de notre reconnaissance

A Monsieur le Docteur CHARLES DEBRAY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Assistant de l'Hôpital Bichat

*Pour nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et
nous avoir prodigué sans compter l'aide, les con-
seils et les encouragements. Nous lui exprimons
ici notre affectueuse reconnaissance.*

A NOS MAITRES :

*Monsieur le Professeur Agrégé PORTES
Médecin accoucheur à l'Hôpital Bichat*

*Monsieur le Professeur Agrégé RENÉ MOREAU
Médecin de l'Hospice de Bicêtre*

*Monsieur le Docteur GRENET
Médecin de l'Hôpital Bretonneau*

*Monsieur le Docteur WEISSENBACH
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis*

En témoignage de notre reconnaissance

A NOS AUTRES MAITRES A LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Pour tenter d'éclairer la pathogénie de l'Ulcère Gastro-Duodéal, de nombreux travaux ont été entrepris, mais jusqu'à ces derniers temps les diverses méthodes expérimentales employées étaient soit peu sûres, soit très difficiles à réaliser et ne reproduisaient que très imparfaitement l'ulcère chronique de l'homme.

Par divers procédés (injection intra-vasculaire de substances variées, injection dans la paroi gastrique de poisons ou toxines, ligature des artères gastriques, lésions du plexus cœliaque ou lésions cérébrales (BROWN-SÉQUARD), section des pneumogastriques ou splanchniques, altérations de certains viscères ou organes endocriniens), des ulcérations gastriques apparaissaient, mais ce n'était que des ulcérations superficielles, ne déassant pas la muqueuse, assez étendues, multiples, de contour irrégulier, de siège non défini, surtout fundique. Ces lésions précédaient parfois de peu la mort de l'animal, mais quand celui-ci survivait, elles guérissaient complètement. Elles ne correspondaient en rien, ni anatomiquement, ni histologiquement, ni par leur évolution à l'ulcère humain qui est un ulcère unique, profond, de siège fixe et d'évolution bien particulière. Ce n'est qu'inconstamment, comme par hasard, qu'une de ces ulcérations se transformait en un ulcère vrai.

On sait depuis longtemps que l'ulcère se forme uniquement dans la région baignée par la sécrétion chlorhydro-peptique. C'est de cette constatation qu'est née la technique chirurgicale de dérivation des sucs duodéno-pancréatico-biliaires.

BICKEL en 1909, EXALTO en 1911 avaient obtenu des ulcères expérimentaux par diverses anastomoses gastro-juvénales, mais c'est MANN et WILLIAMSON qui, en

1923, mirent au point une technique qui, entre leurs mains, donna un pourcentage de près de 100 % d'ulcères. De nombreuses variantes de cette intervention furent publiées par divers auteurs (LERICHE, FIESSINGER et PALMER, LÖEWY)...

Le principe de la méthode reste toujours le même. Il consiste en la dérivation dans la partie moyenne ou inférieure du grêle ou dans le cæcum des sucs alcalins duodéno-pancréatiques. Le suc gastrique acide frappe dès lors à sa sortie de l'estomac une muqueuse non adaptée à ce contact (muqueuse duodénale ou iléale) et à l'endroit où se produit le choc du liquide acide, se développe un ulcère. Cet ulcère est habituellement unique, quelquefois multiple et a l'aspect macroscopique et histologique de l'ulcère humain. Il guérit si on supprime la dérivation des sucs duodéno-pancréatiques et si on rétablit l'alcalinité normale du duodénum et du grêle.

Cette méthode que nous avons décrite un peu plus complètement, car elle a donné lieu à des travaux très nombreux, est malheureusement loin d'être physiologique. Elle oblige à des opérations chirurgicales délicates, entraînant, comme nous l'avons vu, des perturbations très importantes du tractus gastro-intestinal et, en conséquence, de gros troubles de l'état général de l'animal. L'ulcère formé s'éloigne de celui de l'homme par son mode brutal de production et par son siège, intestinal et non gastrique. Aussi, actuellement, cette technique est-elle moins en faveur malgré l'importance et le nombre des travaux basés sur ce procédé.

Il existe une autre méthode expérimentale aussi sûre dans ses résultats et beaucoup plus simple dans ses réalisations puisqu'elle ne nécessite que l'ingestion d'un agent chimique : c'est celle qui utilise le cinchophène. C'est à l'étude de cette méthode, à l'analyse de ses résultats, à la discussion de son mécanisme, aux possibilités qu'elle offre pour l'étude expérimentale des thérapeutiques de l'ulcère humain que nous avons consacré ce travail.

Nous allons donner, après un court historique de la question, la technique et les lésions de cet ulcère expérimental. Nous en discuterons ensuite la pathogénie, puis nous verrons les diverses thérapeutiques qui ont été utilisées pour le prévenir ou le guérir et l'application possible de ces traitements chez l'homme.

Par nos expériences personnelles, nous avons pu confirmer l'excellence de la méthode décrite par d'autres ; de plus, notre travail comporte une partie originale sur les stades de début de l'ulcère et sur l'action de l'eau de Vichy dans la prévention des lésions.

Ce travail, qui a dû être interrompu du fait des circonstances, a été effectué au laboratoire d'hydrologie et climatologie de la Faculté de Médecine de Paris et au laboratoire de recherches de la Compagnie Fermière de Vichy. Qu'il nous soit permis ici de remercier le Professeur CHIRAY, dans le laboratoire duquel ces recherches ont été réalisées, et le Docteur Ch. DEBRAY, qui a effectué la majorité des expériences et qui nous a guidé dans la rédaction de ce travail.



HISTORIQUE

Le Cinchophène ou acide phénylcinchoninique est utilisé depuis 1911 dans le traitement de la goutte et des rhumatismes. Chez l'homme il peut provoquer des troubles hépatiques pouvant aller jusqu'à l'atrophie jaune aiguë du foie. C'est en essayant de reproduire expérimentalement ces lésions sur le foie du chien qu'en 1931, les auteurs américains CHURCHILL et VAN WAGONER découvrirent dans l'estomac de leurs animaux de un à plusieurs ulcères chroniques semblables par leur siège, leur aspect macro et microscopique à ceux de l'homme. La drogue était mélangée à la nourriture en quantité variant de la dose humaine à 27 fois cette dose. Des ulcères précoces se développèrent en 8 à 10 jours siégeant pour la plupart sur la voie gastrique, chez 4 sur 7 des chiens un autre ulcère se développa sur la première portion du duodénum. La formation de ces ulcères était accompagnée de signes généraux : anorexie, nausées, vomissements épisodiques, de selles noirâtres. Quelques chiens moururent par perforation de leur ulcère en péritoine libre ou par hémorragie. Fait important, les animaux ne présentaient que des lésions gastriques ; les autres organes étaient peu ou pas atteints.

Ces expériences furent reprises et confirmées par de nombreux auteurs : CHURCHILL et MANSHARDT (1933), BARBOUR et FISK (1933), SHOJI (1933), HANKE (1934), SCWARTZ et SIMONDS (1935). Ces trois derniers auteurs montrèrent que seul le chien fait des ulcères chroniques gastriques. BOLLMANN et MANN (1935), REID et IVY (1936), puis STALKER, BOLLMANN et MANN, dans leurs deux mémoires fondamentaux de 1937-1938, enfin les travaux récents des auteurs américains FARBMANN

SANDWEISS et SALTZSTEIN (1939), et ceux de WINTERS, PETERS et CROOK (1939) ont exposé divers essais thérapeutiques.

En Europe, l'auteur italien TAGARIELLO a fait en 1939 une étude détaillée de ces ulcères, suivie de quelques tentatives de traitement.

En France, le premier article paru a été l'excellent travail de LÆWY (1939) ; puis nos maîtres, M. le Professeur CHIRAY, M. le Professeur agrégé JUSTIN-BESANÇON et le Docteur DEBRAY ont publié deux notes sur ce sujet en 1940, enfin des mêmes auteurs vient de paraître un long article auquel nous avons collaboré.

L'ULCERE EXPERIMENTAL DU CHIEN

TECHNIQUE. SIGNES. LÉSIONS

L'ulcère expérimental du chien est maintenant très bien connu grâce aux nombreux travaux qui lui ont été consacrés. La technique d'administration du cinchophène a une grande importance. Aussi allons-nous en donner une description précise.

TECHNIQUE

L'animal de choix est le chien. Le développement de l'ulcère expérimental par le procédé au cinchophène est d'autant plus intéressant que ce n'est qu'exceptionnellement, pour ne pas dire jamais, que cet animal est atteint d'ulcère spontané.

D'autre part, il y a entre le tube digestif du chien et celui de l'homme un certain nombre de ressemblances intéressantes qu'il faut souligner : cet animal a comme l'homme une alimentation mixte ; son activité digestive est périodique ; la structure de sa poche gastrique (territoires acides et alcalins) se superpose assez étroitement à leur disposition chez l'homme.

Le cinchophène qui se présente sous la forme d'une poudre blanche amère est administrée par voie buccale une fois par jour au repas du midi. Certains animaux prennent très facilement la drogue, simplement mélangée à leur pâtée. Chez d'autres, il est nécessaire de recourir à divers tours de main pour vaincre leur répugnance à absorber le produit. Nous nous sommes trouvés bien de l'inclure dans des fragments d'œsophage

que l'animal avale gloutonnement sans mâcher. De cette façon la perte du médicament est moindre; malgré tout, il faut compter avec une déperdition de 10 à 20 % de la poudre. Si l'on veut faire des expériences très précises, il faut donner le toxique par tubage gastrique. Quant à WINTERS, PETERS et CROOCK, ils le donnent sous forme du mélange suivant : cinchophène, 20; amidon, 40 pour 2.000 cc d'eau.

Les chiens, pendant toute la durée de l'expérience, sont maintenus au régime habituel du chenil. On veille à leur donner une nourriture abondante, car le jeûne et la sous-alimentation ralentissent la formation de l'ulcère. Par contre, une nourriture grossière comportant des débris d'os favorise son développement (BOLLMANN, STALKER et MANN). Ces auteurs ont en effet trouvé des ulcères au bout de la première semaine d'administration du toxique, alors que chez les autres animaux à nourriture sans os l'ulcère n'apparaissait qu'au 18^e jour en moyenne. Ils pensent que cette formation précoce est due à l'irritation mécanique produite par les particules dures sur la paroi de l'estomac et au plus long séjour du repas dans la poche gastrique.

Plus importantes sont les notions de dose et de durée d'administration du cinchophène.

La dose moyenne journalière, établie par CHURCHILL et VAN WAGONER, est de 100 à 200 mg. par kg. d'animal; elle représente 1/5 à 1/10 de la dose minima mortelle pour le chien (STALKER, BOLLMANN et MANN, TAGARIELLO) et correspond à cinq à neuf fois à celle habituelle de l'homme qui est de 1,50 gr. par jour, soit de 22 mg. par kg. chez un adulte de 68 kg. En donnant des doses inférieures à 100 mg./kg., des ulcères peuvent encore se former, mais certains animaux restent indemnes. C'est ainsi que TAGARIELLO n'a trouvé qu'une gastrite diffuse n'évoluant pas vers l'ulcère, chez un chien normal à qui il n'avait donné qu'un gramme de poison par jour. Au contraire, des quantités trop fortes, supérieures à 200 mg./kg. ne donnent pas d'ulcères vrais; l'animal meurt en quelques jours, soit d'hémorragie précoce fou-

droyante, soit d'intoxication aiguë avec dégénérescence hépato-rénale. On trouve dans l'estomac seulement des lésions gastritiques aiguës.

Un certain temps est nécessaire pour qu'apparaisse l'ulcère. Quoiqu'il soit difficile de noter exactement la date de sa formation, on admet que c'est en moyenne au cours de la *troisième semaine* d'administration du toxique (LÆWY) qu'il se développe. Toutefois certains animaux meurent d'ulcères perforés dès la fin de la première semaine, tandis que d'autres ne présentent des signes d'ulcère chronique qu'au bout de plusieurs mois d'absorption du produit (après plus d'une année de traitement dans certaines expériences de BOLLMANN et MANN faites en 1935). Ces variations tiennent à la susceptibilité particulière de chaque animal vis-à-vis de la drogue.

CHURCHILL et VAN WAGONER donnaient le cinchophène tous les jours sans interruption. BOLLMANN, STALKER et MANN trouvent qu'un arrêt de 2 ou 3 jours par semaine favorise l'apparition de l'ulcère. LÆWY administre l'acide cinchoninique 5 jours sur 7. C'est cette méthode que nous avons adoptée dans nos expériences.

En utilisant la technique précédente très simple, on obtient des ulcères chroniques gastriques dans près de 100 % des cas (BOLLMANN, STALKER et MANN...) et l'on voit se développer régulièrement les signes de la maladie expérimentale.

SYMPTÔMES

Jusqu'au cinquième jour environ les animaux semblent normaux, puis peu à peu quelques troubles surviennent : dans les heures qui suivent l'absorption de la drogue, les chiens sont moins vifs, un peu soporeux. Ces signes d'ailleurs disparaissent plus tard.

Au cours de la *deuxième semaine*, les troubles digestifs se manifestent. Parfois il y a des vomissements teintés ou non de sang ; mais surtout les selles, deve-

nues de plus en plus diarrhéiques, prennent une couleur noirâtre comparable à celle du goudron. Ce melæna, qui indique le développement des lésions gastriques importantes, est très fréquent, mais pas absolument constant. Nous ne l'avons pas vu toutes les fois dans nos expériences, et dans plusieurs cas il fut transitoire, les selles redevenant, tout au moins macroscopiquement, normales vers le 15^e-20^e jour. En même temps que les troubles digestifs, l'état général est atteint dans une certaine mesure : anémie modérée, quoique inconstante, anorexie qui peut rendre difficile la prise régulière du poison (CHURCHILL et VAN WAGONER ont même été obligés de recourir au tubage gastrique), et amaigrissement plus ou moins important (parfois perte de 23 % du poids d'après VAN WAGONER, et même de 43 %. BOLLMANN, STALKER et MANN ont constaté surtout des chutes de poids de 500 gr. à 1 kg., cependant quelques sujets ne subirent aucune modification de leur poids. Donc la formation de l'ulcère est indépendante de l'anémie et de la débilité de l'animal). Mais dans bien des cas, avec le temps, ces symptômes s'amendent, l'état général se stabilise et si les doses de toxique ne sont pas trop fortes, les animaux conservent leur vivacité et leur vigueur.

C'est au cours de la *troisième semaine* qu'habituellement se creuse l'ulcère, mais il peut être d'apparition plus précoce ou plus tardive. Il est impossible de savoir cliniquement si l'ulcère est déjà formé ou si l'on se trouve encore à la phase de gastrite ulcéreuse superficielle, laquelle, comme nous verrons, précède constamment l'ulcère et en a les mêmes signes.

On ne peut donc faire la preuve d'un ulcère qu'en sacrifiant l'animal, ou si l'on veut le conserver qu'en pratiquant une laparotomie exploratrice avec gastrotomie. Les examens radiologiques que l'on a tenté n'ont donné en général que des résultats inconstants (STALKER, BOLLMANN et MANN rapportent que sur 5 chiens atteints d'ulcère, 4 fois seulement la radiographie fut positive),; la gastroscopie, par contre, fournirait sans

doute de précieuses indications, comme nous avons pu le constater dans des expériences récentes.

Une fois constitué, et à condition que le cinchophène continue à être administré régulièrement, l'ulcère a une évolution progressive et rapide. Comme chez l'homme, il peut y avoir des hémorragies et des perforations. Les gastrorragies, qui peuvent être importantes, sont rarement mortelles. Les perforations sont plus fréquentes (40 % des cas, d'après la statistique de BOLLMANN, la moitié seulement se produit en péritoine libre et entraîne la mort de l'animal). Elles peuvent être précoces et survenir dans le courant de la deuxième semaine, comme dans une de nos observations où la bête mourut le douzième jour d'un énorme ulcère juxta-pylorique perforé. Quand elles sont tardives, on les trouve dans un viscère ou en péritoine cloisonné.

Les hémorragies foudroyantes et les perforations sont plus fréquentes quand on emploie des doses fortes de cinchophène. Toutefois il y a des variations importantes dans la survie tenant à la quantité administrée ainsi qu'à la susceptibilité particulière de chaque chien vis-à-vis de la drogue. Peut-être même le mode de fabrication du médicament joue-t-il un rôle? C'est ainsi que REID et IVY (1936) donnent comme survie moyenne une durée de 22,4 jours, tandis que FARBMANN et ses collaborateurs (1938) trouvent le chiffre de 58 jours, les conditions expérimentales étant à peu près les mêmes, mais le cinchophène provenant de firmes différentes. Quand on interrompt l'administration du toxique, les signes généraux s'améliorent rapidement, les selles redeviennent normales et en quelques semaines l'animal guérit cliniquement. La laparotomie révèle que l'ulcère guérit anatomiquement dans le même temps.

LÉSIONS ANATOMIQUES

Cet ulcère gastrique expérimental, semblable en tous

points à celui de l'homme par son aspect, son siège, passe par trois stades confirmés par divers auteurs, que l'on peut appeler :

Gastrite aiguë érosive et hémorragique ;

Gastrite ulcéreuse aiguë ;

Ulcère.

Ces lésions gastriques ont été étudiées très minutieusement en sacrifiant les animaux en série, tant au point de vue macroscopique qu'histologique, ainsi que l'ulcère guérissant.

I. — *Stade de gastrite aiguë érosive et hémorragique*

Au cours de la première semaine d'intoxication, dès qu'apparaissent des selles noires, c'est-à-dire habituellement après la prise de la 3^e ou 4^e dose de cinchophène, l'examen de l'estomac, ouvert le long de la grande courbure, montre un peu de liquide hémorragique mêlé à quelques débris d'aliments. La muqueuse est œdématiée, couverte d'un excès de mucus, les plis sont gonflés. Audessous du mucus, toute la surface est parsemée d'un grand nombre de taches punctiformes ou de fines stries hémorragiques, surtout abondantes sur la petite courbure dans la région de l'antrum. Ces caillots recouvrent des ulcérations superficielles, dont quelques-unes sont propres, à l'emporte-pièce, variant de 1 millimètre à 1 centimètre de diamètre.

L'étude histologique révèle un œdème diffus de la muqueuse, une congestion des vaisseaux muqueux et une augmentation des éléments cellulaires, surtout des cellules rondes. Des sections faites dans les aires de gastrite montrent en ces points de multiples cellules muqueuses nécrotiques s'exfoliant dans la lumière gas-

trique. Ces zones sont entourées d'une réaction inflammatoire superficielle qui consiste surtout en polynucléaires. D'autre part, certains capillaires muqueux sont érodés. Toutes ces ulcérations sont superficielles, ne dépassant pas la musculaire muqueuse; la plupart sont comblées par de petits caillots sanguins.

II. — STADE DE GASTRITE ULCÉREUSE AIGUE

Rapidement ces ulcérations s'étendent, se transforment. Sur l'estomac des chiens tués au cours de la deuxième semaine, on trouve 30 à 60 ulcérations aiguës taillées à l'emporte-pièce, à bords propres et lisses non œdématiés, à fond détergé, habituellement lisse, ferme, parfois recouvert d'une mince couche de sang. A leur surface, il n'y a ni granulation, ni pus. La taille de ces ulcérations varie de 2 mm. à 1 cm. de diamètre. Elles sont assez superficielles, ne dépassant pas généralement la sous-muqueuse. Parfois certaines d'entre elles creusent plus profondément, gagnent toutes les couches de l'estomac, peuvent même perforer la paroi et provoquer une péritonite généralisée mortelle.

Au microscope, on voit des ulcérations nettement définies à base infiltrée de polynucléaires neutrophiles. Cette infiltration s'étend quelquefois en profondeur jusqu'à la musculuse et dépasse en largeur la zone ulcérée. Les vaisseaux sont congestifs, mais leur endothélium n'est pas épaissi. Il y a un léger œdème de la sous-muqueuse, mais moins important que dans le stade de gastrite aiguë érosive et hémorragique.

Nous avons pu confirmer la description que les auteurs américains ont faite de ces deux stades de la maladie expérimentale. L'intérêt de nos expériences provient de ce que c'est sur les *mêmes animaux* que, grâce

à des gastroscopies successives, réalisées sous narcose à l'évipan sodique, nous en avons pu suivre l'évolution. Nous avons été en butte à quelques difficultés résultant d'une part de la paralysie anesthésique du cardia, qui ne permet à l'estomac de garder qu'une faible quantité de l'air insufflé pour décoller les parois gastriques; d'autre part, en raison de la forme de l'estomac du chien, nous n'avons pu avoir en général qu'une vue incomplète de l'antré, la petite courbure sous-angulaire échappant habituellement à la vue. Enfin, naturellement, la motilité n'a pu être étudiée puisque le muscle gastrique était paralysé par la narcose.

Au cours de la première semaine, à partir du 4^e jour d'administration du cinchophène, les lésions visibles à l'endoscope sont minimales; l'estomac est plus rouge que normalement et les plis paraissent épaissis avec quelquefois du sang dans le bas-fond gastrique. De plus, quatre fois sur sept, nous avons noté des ulcérations punctiformes légèrement saignantes comblées par de petits caillots. Peu nombreuses, ces érosions siègent surtout sur le fundus en amont de l'angle gastrique, sur la partie basse de la petite courbure fundique et des faces adjacentes, c'est-à-dire précisément dans la zone des gastrites de l'homme. Nous n'en avons pas noté dans la région antrale. Au cours de la deuxième et au début de la troisième semaine, ces lésions deviennent plus importantes, plus étendues, plus nombreuses aussi, formant parfois un véritable piqueté noirâtre diffus. Les ulcérations sont de taille inégale, certaines punctiformes, d'autres lenticulaires, en général recouvertes de caillots. Elles gagnent l'antré où elles prédominent dans la plupart des cas. D'autre part, sur le corps de l'estomac, on trouve à ce moment quelques érosions arrondies ou linéaires, propres, non saignantes, siégeant sur la petite courbure. Presque toujours enfin, il y a du sang dans le bas-fond et quelquefois des débris alimentaires témoignant d'une certaine stase gastrique.

Cependant il faut souligner que l'intensité de la gastrique est variable, sans doute à cause des différences

de susceptibilité individuelle. De même, si les doses de cinchophène employées sont faibles, la gastrite peut être très légère et l'ulcère paraît naître d'emblée.

III. — *Stade d'ulcère*

Au cours de la troisième semaine les lésions gastriques aiguës guérissent en majeure partie. Il ne persiste qu'un ou plusieurs ulcères chroniques typiques ayant tous les caractères de ceux de l'homme.

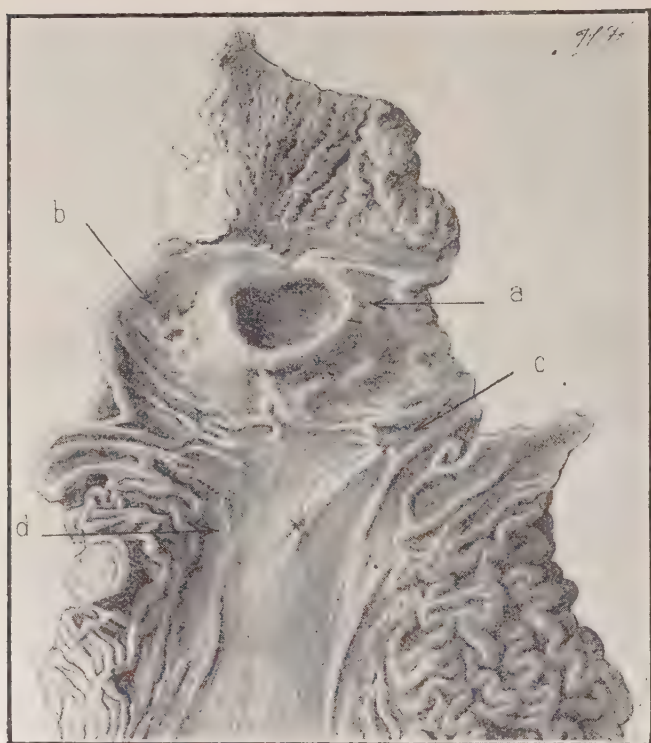
C'est ainsi que 5 sur 7 de nos chiens d'expérience abattus du 26^e au 29^e jour d'administration du médicament présentaient plusieurs ulcères antraux.

En général ce sont de larges ulcères, taillés à l'emporte-pièce, à contours irréguliers, à bords primitivement mous devenant vite durs comme dans l'ulcère calleux humain. Ces bords épais, indurés, surplombent le fond qui est sale, blanc-grisâtre, nécrotique ou granuleux. La taille de ces ulcères varie de quelques millimètres à cinq centimètres et davantage. Les grands ulcères ont une forme arrondie ou ovalaire. Les petits ulcères ont, à la coupe, l'aspect en cône ou en cheminée si souvent observé chez l'homme. Lorsque l'ulcère a creusé toutes les couches de l'estomac, son plancher est formé par un organe voisin (foie ou pancréas); parfois il s'ouvre dans une poche de péritonite localisée abcédée. Il est souvent reconnaissable à l'extérieur de l'estomac sous forme d'une tache blanche entourée d'une traînée de fibrose.

Le siège de l'ulcère chronique est fixe; presque toujours il se creuse sur la petite courbure et la partie adjacente des faces (plus souvent sur la face postérieure, plus rarement sur la face antérieure); il n'a jamais été observé sur la grande courbure. Neuf fois sur dix, il siège dans l'antré près du pylore, et a son grand axe transversal selon Læwy. Cette topographie rappelle étroitement celle qui se voit chez l'homme.

Il est unique dans 65 % des cas, multiple dans 32 à

35 % des cas d'après les statistiques de STALKER, BOLL-MANN et MANN. Il y a alors un gros ulcère principal atteignant plusieurs centimètres carrés accompagné de



Chien de 25 kilogrammes (fig. 1).

Cinchophène : 2 gr. 15 par jour.

Début de l'expérience le 2 août 1939.

Mise à mort de l'animal le 29 août.

Vérification : un gros ulcère prépylorique (a); plusieurs petits ulcères sur l'antra (b, c) et sur la petite courbure (d).

un ou plusieurs ulcères secondaires plus petits, parfois minuscules; très souvent il s'en développe un au point

de contact de l'ulcère principal, sur la paroi opposée (fig. 1 et 2).



Chien de 22 kilogrammes (fig. 2).

Cinchophène : 3 gr. 30 par jour.

Début de l'expérience le 2 août 1939.

Mise à mort de l'animal le 29 août.

Vérification : deux gros ulcères prépyloriques (*a*, *b-c*), ce dernier traversé par la section de l'estomac; autres petits ulcères en *d* et *e*.

Contrairement à ce qui se passe chez l'homme les ulcères duodénaux isolés sans lésions gastriques sont extrêmement rares. Quand ils existent (10 % des cas)

ils sont associés à un ulcère de l'estomac et siègent sur le premier centimètre du duodénum, plus souvent sur



Coupe d'un ulcère expérimental
(interprétée par P. CHÊNE) (fig. 3).

Fond de l'ulcère constitué par des bourgeons charnus du type habituel. A noter que, sur les bords, la muqueuse est sans transition rigoureusement intacte, avec des glandes régulières, un axe conjonctif qui n'est ni épais ni infiltré; aucun signe de nécrose. Remarquer aussi que la musculature est profondément modifiée au contact de l'ulcère et même à distance. Beaucoup de fibres ont disparu, d'autres ont un aspect vasculaire, d'autres encore persistent à l'état de squelette. En certains points, les fibres forment des plaards prenant mal les colorations (trichrome, hémalum, ponceau, vert-lumière).

la face antérieure que postérieure. Quelquefois même ce n'est que l'extension au duodénum d'un ulcère juxta-pylorique gastrique.

Les ulcères perforés sont fréquents (40 %, d'après les auteurs ci-dessus nommés), mais une fois sur deux ils sont bouchés par un organe voisin. Enfin, dans 30 % des cas, ils semblent avoir déterminé des hémorragies importantes rarement mortelles.

A ce stade, au microscope, on voit une ulcération avec une zone superficielle de nécrose reposant sur un tissu de granulation vasculaire (« *large ulcère à fond granuleux en nécrose fibrinoïde* », IVAN BERTRAND). Comme chez l'homme il y a des sapes sous-muqueuses; la musculuse est détruite et infiltrée de lymphocytes; la sous-muqueuse est œdématiée mais présente peu de phénomènes réactionnels; les vaisseaux ne sont pas thrombosés. Cependant, dans les ulcères un peu anciens, il y a un épaissement de l'endothélium artériel et veineux. Sur les bords de l'ulcération, il y a parfois une prolifération de l'épithélium muqueux (fig. 3).

IV. — Guérison de l'ulcère

Il suffit d'arrêter l'administration de cinchophène pour que l'ulcère guérisse. Dans quelques cas, même, il a pu guérir spontanément malgré la continuation du poison, mais seulement si la quantité du toxique était petite, inférieure à un gramme; jamais, si la dose journalière était de 2 grammes. La guérison se produit très rapidement en trois à cinq semaines en moyenne. (Deux à sept semaines dans les cas extrêmes). Elle est aussi rapide, que la nourriture soit grossière ou non.

Citons par exemple le protocole opératoire d'une des expériences de TAGARIELLO : il prend un gros chien à qui il donne 2 grammes de cinchophène par jour avec arrêt de deux jours par semaine. Quand les signes cliniques lui font penser à l'ulcère, il fait une laparotomie exploratrice. Il sent à la palpation les nodules de con-

sistance dure d'un ulcère calleux. Il referme l'incision et arrête la drogue. Les signes généraux s'améliorent rapidement. La première semaine l'animal est fatigué, il a encore des vomissements. Au cours de la deuxième semaine les vomissements cessent, l'appétit revient. En trois semaines l'animal paraît être dans son état normal. Vingt-cinq jours après l'arrêt du poison, l'animal est sacrifié. L'auteur trouve à 4-5 cm. de l'anneau pylorique sur la petite courbure, la cicatrice nacrée à grand axe transversal d'un ulcère gastrique chronique.

Le processus de guérison est semblable à celui qui a été décrit chez l'homme par CAYLOR (1926-1927).

Sur des animaux tués en série, on a pu observer les faits suivants : le troisième jour après la cessation du toxique, le fond de l'ulcère est plus propre. La couche nécrotique a disparu, remplacée par une couche de fibrine. Le huitième jour cette couche est remplacée à son tour par un tissu de granulation friable, vasculaire. Le dixième jour, celui-ci a proliféré, donnant naissance à des villosités que recouvre peu à peu la muqueuse des bords de l'ulcère qui a, elle aussi, bourgeonné. Finalement il ne reste qu'une dépression couverte d'une muqueuse plus blanche et vers laquelle convergent des plis gastriques voisins. Ce n'est plus qu'une cicatrice radiale rétractile. Du côté externe, le seul indice restant est l'aspect blanc fibreux du péritoine. Au bout de trois mois ces modifications peuvent être si discrètes que l'on reconnaît à peine l'emplacement de l'ancien ulcère.

Les coupes histologiques montrent des modifications évoluant dans le même sens. D'abord on note une diminution de l'élément inflammatoire, puis l'apparition d'un tissu de granulation actif pendant que la muqueuse des bords se met à bourgeonner, enfin des glandes muqueuses se régénèrent, la plaie s'épithélialise mais l'épithélium reste un peu atypique au niveau de l'ulcère. La musculature est remplacée par un tissu fibreux qui envahit quelquefois la séreuse. Les vaisseaux sont oblitérés mais ils sont remplacés par des néo-vaisseaux.

Dans la cicatrice on peut découvrir divers corps étrangers tels que fragments d'os, de poils, etc.

L'ulcère duodénal, lorsqu'il existe, a les mêmes caractères macro et microscopiques, il évolue également de façon identique.

Par contre, aucune autre lésion viscérale accompagne les lésions gastriques. Tous les viscères ont été étudiés minutieusement par les Américains STALKER, BOLLMANN et MANN, par LÆWVY et par TAGARIELLO. Dans les dix premiers jours de l'intoxication expérimentale, ils ont noté quelques modifications hépato-rénales : les reins et le foie étaient un peu jaunes, avec des vacuoles dans quelques cellules hépatiques et de l'épithélium des tubes contournés dans le rein, parfois même ils ont constaté un léger œdème du foie. Pourtant, quoique les doses employées soient PROPORTIONNELLEMENT plusieurs fois supérieures à celles de l'homme, ils n'ont jamais observé d'hépatite toxique comme on en voit dans la maladie humaine. La charpente du foie est toujours restée normale. D'ailleurs, en quelques jours, les légères modifications anatomiques du foie et des reins disparaissaient, et lorsqu'au cours de la troisième semaine l'ulcère gastrique avait son aspect typique, les autres organes étaient parfaitement sains, tant à l'œil que microscopiquement.

Il convient de souligner cette absence de tropisme hépatique du cinchophène chez le chien qui contraste avec les lésions d'hépatite toxique décrites chez l'homme, point sur lequel nous reviendrons.

Devant la constance remarquable de ces résultats expérimentaux chez le chien, divers auteurs ont essayé de reproduire la maladie chez d'autres animaux : lapins (SHOJI, SCHWARTZ et SIMONDS), cobayes (SCHWARTZ et SIMONDS), chats (SCHWARTZ et SIMONDS, HANKE).

SHOJI, en 1933, donne à 60 lapins, par voie entérale et parentérale, des doses de cinchophène variant de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kg. de poids pendant 100 à 700 jours. Malgré les hautes doses et la longue durée de l'intoxication les animaux ne font que de l'inflamma-

tion catarrhale et n'ont que quelques érosions gastriques. SCHWARTZ et SIMONDS (1935) donnent à des lapins et à des cobayes le toxique en solution huileuse par la bouche, ils obtiennent des résultats semblable à ceux de SHOJI. Ils refont la même expérience sur des chats et découvrent des ulcérations dans l'estomac de ces bêtes.

HANKE (1936) injecta également à des chats le cinchophène à doses importantes par voie sous-cutanée. Il trouva des érosions aiguës, des ulcérations plus ou moins grandes mais rarement allant jusqu'à l'ulcère vrai.

Aucune expérience n'a été faite à notre connaissance sur le rat. Peut-être les lésions gastriques seraient-elles analogues à celles que l'on voit chez le chien, puisque tous deux sont omnivores? De toutes façons, la raison de cette susceptibilité de l'estomac du chien n'est pas connue, peut-être est-elle due au taux élevé de l'acidité du suc gastrique chez cet animal. En tous cas, tous les animaux étudiés, hormis le chien, n'ont été atteints que de gastrite plus ou moins accentuée, d'érosions superficielles mais très rarement d'ulcère chronique vrai.

Chez l'homme, de nombreuses observations ont montré que l'intoxication aiguë par le cinchophène détermine des ictères graves pouvant être mortels. C'est d'ailleurs en étudiant l'action du poison sur le foie du chien que CHURCHILL et VAN WAGONER ont découvert l'ulcère gastrique. Par contre, chez l'homme, il n'y a pas d'observation certaine d'ulcère dû au cinchophène. Divers auteurs ont noté l'existence de troubles gastriques rattachables probablement à une gastrite médicamenteuse (WOODWARD, 1912), mais il n'existe que trois cas d'ulcère gastrique associé à un traitement par l'acide phénylcinchoninique. Nous n'avons pas pu nous procurer les deux observations rapportées par BLOCH et ROSENBERG, la troisième publiée par REAH (1932) n'est nullement démonstrative. Qu'on en juge : un homme atteint de goutte, prend en quelques jours 4 gr. de cinchophène. Ce n'est qu'après un intervalle libre de

quinze semaines qu'il meurt d'ictère grave et l'autopsie montre un ulcère gastrique de 1 cm. 5 de diamètre à mi-hauteur de la petite courbure. Sur la grande courbure, il y a de nombreuses érosions superficielles et des traînées de sang altéré dans l'estomac et le jéjunum supérieur. A l'examen histologique, l'auteur décrit des lésions ulcéreuses banales. Etant donnée la dose minime du toxique et surtout le long intervalle entre l'ingestion du cinchophène et l'éclosion des accidents mortels, il est assez improbable que ce soit le médicament qui ait déterminé l'ictère grave et à plus forte raison qu'il ait pu provoquer l'ulcère. D'ailleurs REACH lui-même n'établit pas de relation de cause à effet entre le traitement par l'atophan et l'ulcère.

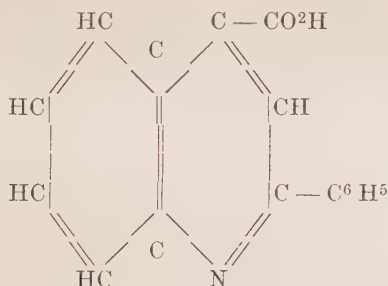
En somme, l'ulcère provoqué chez l'homme par le cinchophène aux doses thérapeutiques reste encore à démontrer; la rareté des ulcères publiés contrastant avec l'emploi très courant du produit permet de considérer ces ulcères comme de simples coïncidences.

PATHOGENIE

Cette action constante si curieuse du cinchophène sur l'estomac du chien a suscité dès sa constatation de nombreuses théories sur le mécanisme de formation de l'ulcère. Aucune des hypothèses émises n'est d'ailleurs vraiment satisfaisante. Pourtant les travaux qu'elles ont entraînés ont abouti à des résultats très intéressants que nous allons exposer maintenant.

On sait que le cinchophène, décrit pour la première fois en 1887 par DOBNER et GIESECKE s'appelle aussi acide phénylcinchoninique ou acide phényl 2 quinoléine carbonique dont la formule brute est :

$C^9H^5N (C^6H^5) (CO^2H)$ et la formule développée :



C'est une poudre blanc-jaunâtre, de saveur amère, insoluble dans l'eau froide mais soluble dans l'eau bouillante, dans l'alcool chaud, l'éther, l'acétone, les alcalis. Son point de fusion varie entre 208-209°. C'est un composé dimorphe cristallin soluble dans les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés.

C'est en 1908 que NICOLAÏER et DOHRN remarquèrent ses effets sur l'acide urique. Il en augmente considérablement l'élimination par deux mécanismes : il draine l'acide urique des tissus vers le sang; d'autre part il

abaisse le seuil rénal de celui-ci. En 1911, sous le nom d'Atophan il est entré dans le traitement de la goutte et des rhumatismes. Outre son pouvoir d'élimination de l'acide urique, il possède une action analgésique et antipyrétique; il agit de la même façon que les salicylates sur le métabolisme de l'azote; c'est un cholérétique et un cholagogue de premier ordre. Enfin, il possède la curieuse action d'empêcher, par voie sous-cutanée, la réaction chémotique que provoque, sur la conjonctive du lapin, l'instillation d'essence de moutarde.

On le trouve dans diverses préparations sous les noms de : Agotan, Phénoquine, Quinophan, Atophanyl, qui est une solution neutre de sel de sodium du cinchophène, et le Néo-cinchophène encore appelé Novatophan ou Tolysin, qui contient de l'iode.

La dose habituelle de l'homme adulte est de 1-gr. 5 par jour, soit pour un poids moyen de 67 kg., de 22 mg. par kilo. La dose ingérée par les chiens représente donc 5 à 10 fois celle habituelle de l'homme.

Il semble d'ailleurs qu'il y ait des différences d'action importantes entre des cinchophènes provenant de telle ou telle firme. FARBMAN, SANDWEISS et SALTZTEIN (1939) ont insisté sur ce point et pour expliquer ces variations ils ont émis l'hypothèse qu'en réalité le produit ulcérogène ne serait pas le cinchophène lui-même, mais une impureté contenue dans ce corps. Ce serait la phénylquinoléine dont la formule chimique est en effet très voisine. Tous ces corps ont en commun un noyau quinoline qui serait le noyau toxique. C'est là une intéressante hypothèse, cependant loin d'être démontrée. Il est souhaitable qu'en poursuivant l'étude de l'action de diverses fractions du cinchophène on puisse découvrir ainsi le groupement moléculaire ulcérogène.

A notre connaissance, seul le cinchophène est capable de produire des ulcères véritables. Avec d'autres agents chimiques on peut obtenir des lésions gastritiques, mais pas d'ulcère vrai. C'est ainsi avec l'aspirine qui a une action antalgique voisine de celle de l'atophan. BARDOUT et DICKERSON obtiennent, chez le rat, des ulcérations peu

profondes, n'atteignant pas la sous-muqueuse. Il est difficile de considérer ces résultats peu probants comme superposables à ceux obtenus chez le chien par l'acide cinchoninique.

La première idée qui vient à l'esprit devant l'apparition des ulcères expérimentaux du chien est la possibilité d'une irritation locale directe de l'estomac par le cinchophène donné par voie buccale. Cette hypothèse ne peut être admise au moins sous cette forme simple, puisque, comme nous allons le voir, *n'importe quelle voie* produit les mêmes résultats.

C'est ainsi que CHURCHILL et MANSHARDT, en 1933, après avoir fixé contre la paroi abdominale une anse jéjunale, injectèrent directement dans l'intestin, 2 gr. par jour de cinchophène en suspension dans de l'huile de graine de coton. En un temps moyen de 12 jours se développa dans tous les cas, un ulcère gastrique, sans qu'il y ait de lésion à l'endroit de l'injection. BOLLMANN, STALKER et MANN refirent la même expérience, mais en injectant le produit dans une anse iléale haute. Ils obtinrent des résultats identiques bien qu'il n'y ait eu *aucun contact du poison avec la muqueuse gastrique*. Ces mêmes auteurs observent l'apparition semblable d'ulcère si le toxique est introduit par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Par *voie sous-cutanée*, ils donnent 2 gr. par jour de cinchophène en suspension dans l'huile de coton. Après chaque injection, les chiens montrent, à la fin de la première heure, quelques signes d'intolérance, qui atteignent leur acmé en 3 heures et disparaissent dans les 12 heures suivantes. L'ulcère se forme dans le temps habituel, c'est-à-dire dans le courant de la troisième semaine.

Puis, ils ont fait après SHOJI (1933) des *injections intraveineuses* d'une solution neutre du sel de sodium du cinchophène. Ils commencent par 0 gr. 1 en augmentant journellement la dose de 0 gr. 1 jusqu'à la dose maxima de 2 gr. A partir de 0 gr. 5 diverses manifestations morbides naissent et s'intensifient avec l'aug-

mentation de quantité du poison. Tout de suite après l'injection de 2 gr. de la drogue apparaissent des sécrétions nasales de plus en plus abondantes, tandis que le rythme et la profondeur respiratoires vont en augmentant et qu'il y a un affaiblissement des battements du cœur. Parfois surviennent une miction involontaire ou une défécation violente, des nausées, des vomissements, bien rarement des convulsions musculaires toniques. Les troubles les plus dramatiques ont lieu au cours de la première heure d'injection, durent environ 15 minutes et laissent les animaux fatigués, soporeux pendant encore 3 heures, puis tout revient à la normale.

Les lésions gastriques se développent par cette voie intraveineuse comme par les autres voies, mais plus rapidement, puisque l'ulcère se creuse en une semaine, peut-être en raison des chocs que détermine l'injection brutale dans la circulation.

La *voie rectale* a été également essayée. BOLLMANN, STALKER et MANN font à deux chiens de 19 kg. une irrigation colique journalière de 4 gr. de cinchophène en solution huileuse qui provoque en peu de jours une gastrite aiguë, alors que la muqueuse rectale reste normale.

Il semble donc bien *que ce ne soit pas par irritation locale directe qu'agisse le toxique.*

On a pensé que le cinchophène, absorbé par l'intestin, était éliminé par la voie gastrique et qu'en passant ainsi à travers la muqueuse de l'estomac, il y déterminait des lésions.

Pour étudier cette hypothèse, BOLLMANN et ses collaborateurs font l'expérience suivante : sur 5 chiens de poids moyen de 11 kg. 500 porteurs d'une poche fundique isolée (petit estomac de Pavlov), avec drainage extérieur, ils administrent le produit mélangé aux aliments à la dose quotidienne de 0,25 à 2 gr. Des ulcérations habituellement multiples se développent dans les poches de tous les chiens. Certaines même aboutissent à la perforation en quelques jours. Dans tous les cas, l'ulcère se forme dans la paroi du petit estomac sur la par-

tie basse de la ligne de suture cicatrisée. L'estomac proprement dit présente une gastrite légère diffuse, mais pas d'ulcère vrai. La plus petite quantité capable de produire l'ulcère est 0 gr. 5; c'est celle aussi qui provoque l'hémorragie. On constate en effet que dans les deux heures suivant l'ingestion du cinchophène, du sang se mêle à la sécrétion du petit estomac, celle-ci devient d'abord rosée puis franchement rouge cerise. De la 8^e heure à la 12^e heure la quantité de sang diminue notablement et de la 12^e heure à la 24^e heure la sécrétion de la poche est à nouveau claire. Les mêmes phénomènes se reproduisent chaque fois après absorption du toxique. Les auteurs ont recherché s'il n'y a pas dans le liquide de la poche fundique secrété après la prise de l'atophan un produit ulcérogène. Pour cela, ils ont recueilli le suc gastrique sanglant, l'ont concentré par évaporation et l'ont étudié chimiquement. Il leur a été impossible de déceler le cinchophène par les tests chimiques. Il faut toutefois remarquer que la méthode de détection par test colorimétrique est assez peu sensible et ne donne que des résultats pour des concentrations fortes. Il se peut donc que le poison soit éliminé par l'estomac à un taux plus faible, mais encore ulcérogène, ou bien qu'il passe dans l'estomac sous une forme chimique différente indécélable par les réactifs du cinchophène. BOLLMANN, STALKER et MANN font donc une nouvelle expérience. Ils font prendre à un chien neuf du suc gastrique concentré provenant d'une bête soumise à l'intoxication médicamenteuse. Au bout de quinze jours l'animal témoin est sacrifié, mais les auteurs ne trouvent ni ulcère ni gastrite.

Cette deuxième hypothèse de lésion de la paroi gastrique par élimination de la drogue par la muqueuse de l'estomac n'a donc pas fait sa preuve.

On a émis encore d'autres hypothèses : certains se basant sur l'existence d'ulcères digestifs au cours de certaines lésions encéphaliques (CUSHING) et sur l'action probable du cinchophène sur les centres mésocéphaliques (BARBOUR et DICKERSON) ont soutenu que

c'était par ce mécanisme que survenaient les lésions gastriques. D'autres ont invoqué des lésions endocriniennes (hypophysaires en particulier : DODDS) ou des troubles nutritifs. A vrai dire il s'agit là de conceptions sans bases suffisantes pour être retenues actuellement et que l'on ne doit considérer que comme d'intéressantes hypothèses de travail.

On n'a pas manqué, dans les ulcères expérimentaux, d'étudier le suc gastrique. Ces recherches ont fourni des résultats très intéressants sur lesquels on peut faire fond, car ils ont été confirmés par divers auteurs (BOLLMANN, STALKER et MANN, TAGARIELLO).

Si chez un chien intoxiqué par le cinchophène on mesure le volume du suc gastrique et qu'on dose son acidité après repas d'épreuve ou après injection d'histamine, on constate qu'*il n'y a pas ou peu d'élévation de la chlorhydric libre ou combinée* à aucun moment de l'évolution de l'ulcère, que la *quantité de suc sécrété*, à peine augmenté au stade de gastrite aiguë érosive et hémorragique, devient *deux ou trois fois plus considérable* et la durée de sécrétion par l'histamine passe de 105 minutes à 150 minutes et davantage au stade de gastrite ulcéreuse aiguë. Quand l'ulcère est apparu l'hypersécrétion diminue d'intensité tout en gardant la même durée qu'au stade précédent. Si on cesse le cinchophène, la sécrétion redevient en quelques jours normale en quantité et en durée (TAGARIELLO).

BOLLMANN, STALKER et MANN obtinrent des résultats analogues sur de petits estomacs isolés de Pavlov. L'analyse fractionné de la sécrétion après repas d'épreuve ou injection d'histamine ne montra pas de variation de concentration de l'acide sécrété, mais une augmentation notable de sa quantité et de sa durée. Du sang était mélangé au suc gastrique jusqu'à former de véritables hémorragies quand l'ulcère se fut creusé; par contre, à ce stade, il sembla y avoir une nette réduction de la sécrétion. L'ulcère se forme plus vite dans le petit estomac de Pavlov que dans le reste de l'esto-

mac. Les perforations y sont aussi plus fréquentes (2 sur 5), probablement parce qu'il persiste toujours une certaine acidité que rien ne vient neutraliser; tandis que dans le reste de l'estomac la défense de la muqueuse est assurée par le reflux alcalin des sucs duodéno-biliaires : « entractes alcalins ».

Ces faits étayaient sérieusement l'hypothèse que c'est dans l'augmentation de la quantité de suc sécrété et de la durée de sécrétion qu'il faut voir la cause de l'ulcère expérimental. Il reste cependant de nombreux points obscurs : pourquoi la plupart des ulcérations gastriques guérissent-elles, sauf deux ou trois? Pourquoi ces ulcères siègent-ils dans l'antra alors que la gastrite est diffuse? Comment et pourquoi se fait l'attaque de la muqueuse par un suc plus abondant mais d'acidité normale? La drogue se combine-t-elle à la muqueuse de l'estomac et empêche-t-elle la production normale de la muqueuse? S'il suffisait d'un accroissement en quantité et en durée de la sécrétion gastrique on devrait toujours obtenir des ulcères gastriques par l'injection répétée d'histamine dont on connaît l'action sécrétagogue sur l'estomac; or si on arrête le cinchophène et qu'on injecte tous les jours de l'histamine à un chien ulcéreux, l'ulcère guérit malgré l'hypersécrétion (Lœvy).

Bref, si nous savons produire facilement des ulcères chroniques expérimentaux par le cinchophène, nous ne savons pas exactement pourquoi et comment ils se produisent. Et cela est si vrai que TAGARIELLO, à la fin de son étude, admet l'existence d'un « facteur X » agissant sur l'antra et empêchant la guérison de l'ulcère.

THERAPEUTIQUE

On a naturellement essayé de prévenir l'apparition de ces ulcères expérimentaux ou de les guérir une fois formés. On a été amené ainsi à étudier toute une série de thérapeutiques déjà utilisées dans l'ulcère humain. Bien entendu, on ne cesse pas d'administrer le cinchophène pendant la durée des divers traitements.

Régime. — BOLLMANN et ses collaborateurs ont remarqué que chez les animaux refusant la nourriture, l'ulcère se développe plus lentement que chez les autres; que chez ceux ayant une nourriture plus grossière, contenant des particules d'os, l'ulcère gastrique se développe plus rapidement. Ces observations montrent l'influence de la valeur des aliments sur la formation de l'ulcère. Donc dans le traitement prophylactique de l'ulcère expérimental par le cinchophène, on donnera une nourriture non irritante avec un régime composé de légumes, de biscuits, de lait évaporé, on retarde alors la production de l'ulcère qui ne survient en moyenne qu'au bout d'un mois au lieu d'apparaître dans le courant de la troisième semaine.

Le lait retarde également la naissance de l'ulcère. Les animaux s'en nourrissant exclusivement ne font que des ulcères tardifs qui sont en général plus petits, moins calleux, avec une tendance à la guérison plus grande qu'habituellement.

Diverses *interventions chirurgicales*, dans le but d'obtenir un effet préventif, ont été expérimentées.

L'exclusion du pylore évite la formation de l'ulcère dans l'antrum, mais dans 4 cas sur 10 il se forme sur l'anse efférente (STALKER, BOLLMANN et MANN).

La gastro-entérostomie donne des résultats contradictoires. STALKER observe seulement le développement

d'une gastrite hémorragique, mais pas d'ulcère dans le temps de l'expérience; tandis que Læwy trouve des ulcères antraux et duodénaux chez ses deux chiens, et cela malgré une gastro-entérostomie postérieure large; par contre la bouche d'anastomose et l'anse jéjunale efférente n'avaient rien. Ainsi, malgré le drainage gastrique et sa « médication intense », le cinchophène provoque quand même l'ulcère expérimental. Notons que nous n'avons pas trouvé d'expériences rapportant les effets de la gastrectomie.

Des *traitements médicaux* nombreux ont été essayés pour traiter ou prévenir l'ulcère expérimental au cinchophène.

L'histidine fait partie du traitement classique de l'ulcère gastro-duodénal humain à la suite des travaux sur l'ulcère expérimental développé après l'opération de Mann et Williamson. Elle n'a absolument aucun effet ni préventif, ni curatif, sur l'ulcère au cinchophène. STALKER a fait à des chiens des injections intra-musculaires de monochlorure d'histidine à 4 % à la dose de 5 cc. par jour. Des ulcères se développèrent aussi nettement et aussi vite que sans histidine. Læwy a refait cette expérience sur un chien en lui injectant des quantités considérables de chlorhydrate d'histidine (0 gr. 20 en injection intra-musculaire) pendant 6 jours consécutifs avant de donner le cinchophène. Puis il continue en y ajoutant 3 gr. par jour de la drogue avec arrêt de 2 jours chaque semaine. Au 31^e jour l'animal est sacrifié et présente sur l'estomac un gros ulcère pylorique annulaire à grand axe transversal.

L'histamine ne semble pas avoir beaucoup d'influence sur le développement ou la guérison de l'ulcère. D'ailleurs Læwy, en 1937, l'avait utilisée pour vérifier si l'accroissement de la sécrétion gastrique produite avait pour effet d'accélérer la production de l'ulcère.

Injectée seule, elle ne provoque pas d'ulcère. Associée au cinchophène à haute dose (un chien reçoit 39 gr. de poison et 17 injections d'histamine en 20 jours; l'autre 53 gr. d'atophan et 17 injections d'histamine en

27 jours), les deux animaux meurent d'ulcères gastro-duodénaux; pour le troisième, l'auteur arrête le cinchophène lorsque les signes d'ulcères sont reconnus, la bête guérit malgré la continuation de l'histamine. Cependant il y eut un cas d'un chien qui ne fit pas d'ulcère malgré la grosse quantité de cinchophène reçue (59 gr. en 30 jours pour un poids de 8 kg.), il avait eu 10 injections de un milligramme d'histamine. Mais il est possible que cette résistance ne soit pas due aux injections d'histamine et soit uniquement le fait d'une immunité naturelle observée de temps en temps.

L'acide ascorbique protégerait le cobaye contre une intoxication massive d'atophan et BORSETTI préconise d'associer la vitamine « C » aux dérivés de la quinoline afin d'éviter des phénomènes d'intolérance fréquents. TAGARIELLO a donné à des chiens de l'acide ascorbique à la dose de 200 mg. par jour avec trois jours de traitement isolé préventif. Tous ses animaux ont fait des ulcères gastriques typiques. Il semble donc que l'acide ascorbique n'ait pas ou peu d'action préventive sur l'ulcère expérimental au cinchophène.

L'extrait duodénal a aussi été essayé par STALKER, BOLLMANN et MANN. Ils ont donné 3 gr. trois fois par jour en plus du régime prophylactique adopté (légumes, lait évaporé, biscuits). Ils ont trouvé sur l'estomac de leurs animaux quelques lésions de la muqueuse, mais en aucun cas des lésions aussi sévères que celles des chiens soumis au seul acide phénylcinchoninique.

Avec *l'extrait de l'anté-hypophyse*, FARBMANN, SANDWEISS et SALTZSTEIN n'ont obtenu que des résultats très médiocres, sinon négatifs. Ils ont injecté à des chiens de l'antuitrin « S » (extrait du lobe antérieur de l'hypophyse) retirée de l'urine de femme enceinte et n'ont noté qu'un léger retard à la formation de l'ulcère, comme d'ailleurs cela arrive aux chiennes en gestation. Les lésions sont plus tardives et il y a un début d'épithélialisation sur les bords des ulcères que les auteurs interprètent comme une tendance à la guérison.

Plus intéressantes sont les études sur les alcalins et l'action de la mucine.

Les alcalins. — En donnant six fois par jour pendant six jours par semaine un mélange de carbonate de bismuth, oxyde de magnésie, carbonate et bicarbonate de soude à des chiens nourris exclusivement de lait, STALKER note des signes de gastrite pendant les deux premières semaines seulement. Sacrifiés au bout de trente jours, les animaux ne présentaient que quelques érosions muqueuses peu nombreuses, ainsi que des petites lésions en voie de guérison. En aucun cas STALKER ne trouva d'ulcère chronique.

LÆWY obtint également des résultats intéressants en administrant à ses chiens 30 gr. par jour d'un mélange à parties égales de bicarbonate de soude et de craie dans du lait (15 gr. le matin, 15 gr. l'après-midi, le cinchophène au repas du midi mêlé aux aliments). Trois chiens firent de petits ulcères; un autre, après avoir reçu une dose double d'alcalin quotidiennement, soit 60 gr. et 150 gr. en tout de cinchophène, n'avait au bout de 77 jours que deux petits ulcères gastriques; un cinquième avec 60 gr. d'alcalins par jour, et malgré une grande quantité de poison absorbé (240 gr. en 115 jours) ne fit pas d'ulcère. Toutefois, il est nécessaire de faire prendre une certaine dose d'alcalins, car si elle est insuffisante, l'ulcère apparaît malgré tout. C'est ainsi qu'un chien mourut au bout de 38 jours d'un gros ulcère gastrique et d'un ulcère duodéal perforé. Ces expériences montrent nettement une action *retardatrice, sinon empêchante des alcalins*.

C'est en se basant sur ces données que nous nous sommes demandés si les *eaux de Vichy*, riches en bicarbonates, n'auraient pas une action analogue sur les ulcères du cinchophène. Nos expériences ont été faites à Vichy même, en utilisant des eaux fraîchement prélevées au griffon; elles ont porté sur sept chiens dont trois témoins. C'étaient des bêtes bien portantes, pesant entre 14 et 20 kg., soumises au régime normal du chenil, c'est-à-dire pâtée, viande avec os (dont l'action

favorisante sur la production des ulcères a été soulignée comme nous l'avons dit, par BOLLMANN et ses collaborateurs). Nous avons donné le cinchophène à ces animaux selon la méthode discontinue de cinq jours sur sept par semaine, à la dose journalière d'un peu moins de 150 mg. en une fois au repas du midi. Du 27^e au 30^e jour d'expérience ils furent sacrifiés. Les chiens témoins qui n'avaient bu que de l'eau ordinaire avaient de gros ulcères antraux, en pleine évolution, creusants, cernés d'un bourrelet inflammatoire avec un fond sale nécrotique. Sur la paroi gastrique opposée à la perte de substance; il y avait chez les trois animaux de plus petites ulcérations également creusantes. L'un d'eux, d'ailleurs, mourut le 12^e jour d'un ulcère juxta-pylorique perforé. Sur les quatre autres chiens qui n'avaient eu à boire que de l'eau de Vichy Grande-Grille fraîche (3/4 de litre à 1 litre 1/2 par jour), deux *ne présentaient pas d'ulcère*; sur l'estomac de l'un des deux il y avait seulement sur la face postérieure au niveau de l'antrum une dépression linéaire de 2 cm., non ulcérée, qui était peut-être une perte de substance cicatrisée. Quant aux deux derniers chiens, les ulcères qu'ils présentaient étaient moins extensifs, moins térébrants, moins malins, atteignant à peine la musculuse, avec un bourrelet inflammatoire moins marqué (*Tableau p. 52*).

Nous ne connaissons pas le mécanisme de cette action favorable de l'eau de Vichy sur l'ulcère expérimental. C'est probablement par son alcalinité, comme dans les expériences ci-dessus rapportées de STALKER et LÆWY, que l'eau minérale a agi. Pourtant la teneur en alcalins est faible puisqu'il n'y a guère dans l'eau Grande Grille que 5 gr. 78 de bicarbonate de soude et 0 gr. 66 d'autres bicarbonates (potassium, magnésium, calcium). Soulignons en passant que ces recherches ne sont valables que pour l'ulcère expérimental du chien et ne sont pas applicables à l'homme puisqu'on sait qu'une des contre-indications classiques à la cure de Vichy est l'ulcère gastro-duodénal en évolution, dont elle peut exagérer la tendance hémorragique.

La mucine a donné aussi des résultats très favorables. REID et IVY (1936), dans leur traitement prophylactique des ulcères expérimentaux ont trouvé qu'en administrant 60 gr. par jour en deux fois de mucine gastrique,

EXPÉRIENCE	POIDS en kg.	DURÉE	DOSE de cinchophène absorbée	CONSTATATIONS
N° 4 Témoin : eau ordinaire.	14	28 jours (sacrifié).	Par jour : 2 gr. 10. Total : 58 gr. environ.	<i>Enorme ulcère</i> antral de la petite courbure et des faces voisines, creusant, à grand axe transversal, bordé par un bourrelet volumineux. Deux autres petits ulcères antraux de 1/2 centimètre. Deux petits ulcères plus superficiels de 2 millimètres de diamètre au niveau de l'angle gastrique.
N° 6 Témoin : eau ordinaire.	22	27 jours (sacrifié).	Par jour : 3 gr. 80. Total : 89 gr. environ.	<i>Enorme ulcère</i> presque circulaire de la région pré-pylorique, empiétant légèrement sur le duodénum de 5 centimètres sur 3 cent. 5, creusant, cerné par un bourrelet inflammatoire. Un autre ulcère du plancher allongé de 3 cent. de long. Enfin un troisième ulcère plus petit de 1/2 cent. de diamètre vers l'angle pylorique.
N° 7 Témoin : eau ordinaire.	13	12 jours (mort spontanée).	Par jour : 2 gr. Total : 24 gr. environ.	<i>Enorme ulcère reuxa-pylorique</i> perforé de 3 cent. sur 2. Ulcère de contact creusant en face de lui dans l'antré, de 1 centimètre de diamètre.
N° 1 1 l. à 1 l. 1/2 d'eau de Vichy par jour.	24	29 jours (sacrifié).	Par jour : 3 gr. 60. Total : 104 gr. environ.	<i>Pas d'ulcère visible.</i> Peut-être cicatrice ulcéreuse linéaire sur la face antérieure.
N° 2 1 l. 1/2 à 2 l. d'eau de Vichy par jour.	29	27 jours (sacrifié).	Par jour : 4 gr. 85. Total : 117 gr. environ.	<i>Petit ulcère juxta-pylorique</i> de 5 millimètres de diamètre sur la face postérieure de l'antré, peu creusant, sans bourrelet d'œdème autour de lui.
N° 3 3/4 de lit. d'eau de Vichy par jour.	15	28 jours (sacrifié).	Par jour : 2 gr. 25. Total : 63 gr. environ.	<i>Pas d'ulcère.</i>
N° 5 1 l. à 1 l. 1/2 d'eau de Vichy par jour.	19	29 jours (sacrifié).	Par jour : 2 gr. 85. Total : 82 gr. environ.	Deux petits ulcères juxta-pyloriques de 3 à 4 millimètres de diamètre. Convergence des plis de la muqueuse vers les ulcères. Présence d'une grande quantité d'os dans l'estomac.

18 % seulement des chiens faisaient des ulcères par le cinchophène. STALKER a des résultats analogues : sur quatre bêtes qui reçoivent 75 gr. de mucine par jour en cinq fois, deux restent indemnes et les deux autres font de petits ulcères du type aigu.

Les auteurs américains WINTERS, PETERS et CROOK (1939) ont employé la *pectine* et ont obtenu des résultats remarquables. Ils avaient constaté combien la combinaison agar-agar-pectine avait d'heureux résultats dans le traitement des types variés de troubles digestifs chez l'enfant, ainsi que les bienfaits de l'emploi de la pectine dans les blessures. Comme d'autre part la pectine et la mucine ont des parentés physiques et chimiques (groupement uronique commun), ils ont eu l'idée d'appliquer la pectine en pensant qu'elle pouvait avoir des effets comparables à ceux de la mucine sur l'ulcère expérimental au cinchophène. Ils ont donné par tubage à neuf chiens, 180 cc. d'une solution de pectine à 3 % une heure avant et quatre heures après la prise orale de la drogue. Les animaux étaient en parfaite santé apparente quand au bout de deux ou trois mois ils ont été sacrifiés. Sept d'entre eux n'avaient pas de lésion gastrique. Un présentait des signes de gastrite, un autre était atteint d'un volumineux ulcère juxta-pylorique récent, mais en voie d'amélioration. Ce qui donne donc un pourcentage d'ulcère de 11,1 %. Mieux encore, les auteurs font l'expérience suivante, plus démonstrative de l'action de la pectine. Sur deux chiens traités au seul cinchophène et ayant des signes certains d'ulcère (perte d'appétit, de poids, diarrhées sanglantes, selles noirâtres), on vérifie opératoirement par laparotomie et gastrotomie l'existence d'ulcère gastrique. Puis *tout en continuant le cinchophène*, on soumet les animaux au traitement par la pectine. Les signes généraux s'améliorent, leur poids augmente et quand ils sont sacrifiés le 21^e et le 25^e jour, on constate la *guérison complète* des ulcères. Ces expériences fort remarquables montrent que la pectine a des propriétés non seulement

prophylactiques, mais encore curatives. Si ces résultats sont confirmés, ils amèneront peut-être à une thérapeutique nouvelle de l'ulcère humain.

ULCERE EXPERIMENTAL AU CINCHOPHENE ET ULCERE GASTRODUODENAL DE L'HOMME

L'étude de l'ulcère produit chez le chien par le cinchophène montre la troublante ressemblance entre la lésion expérimentale et l'ulcère de l'homme. La topographie de l'ulcère dans l'estomac est analogue; l'aspect anatomique, les signes histologiques sont identiques; le processus de cicatrisation est semblable; les complications sont les mêmes.

Peut-on aller plus loin et admettre sans réserves que tel fait vrai pour l'ulcère expérimental l'est également pour l'ulcère humain? Ce serait aller bien vite. Entre les deux maladies il y a des différences fondamentales. L'ulcère de l'homme touche aussi fréquemment l'estomac que le bulbe duodénal. Chez le chien, l'ulcère duodénal isolé est exceptionnel; il est, en règle, associé à un gros ulcère gastrique; souvent même, il n'est que l'extension vers le duodénum d'un ulcère juxta-pylorique.

Mais les différences essentielles portent surtout sur l'étiologie et l'évolution. L'ulcère du chien a une marche régulière progressive vers les complications si la drogue est administrée sans interruption, rapidement régressive au contraire si l'on arrête l'intoxication. Chez l'homme, le propre de la maladie de Cruveilhier est d'avoir une évolution par poussées.

L'ulcère du chien est le fait d'une intoxication assez marquée, puisque nous l'avons vu, les doses utilisées chez lui représentent cinq à dix fois la dose thérapeutique. L'ulcère humain est spontané; il est tout à fait exceptionnel qu'on découvre un toxique comme cause

possible à son développement. En particulier, comme nous l'avons dit plus haut, les empoisonnements par le cinchophène, chez l'homme, dont on a publié un assez grand nombre d'observations, déterminent presque toujours des ictères graves, mortels, mais comme nous l'avons déjà dit, on a jamais noté d'ulcères gastriques à l'autopsie, sauf dans trois observations discutables dont on ne peut faire état. Et ce tropisme hépatique du toxique chez l'homme s'oppose au tropisme gastrique chez le chien.

Oublier ces différences entre la maladie expérimentale et la maladie de Cruveilhier, ce serait s'exposer à des erreurs d'interprétation graves. Mais il serait sans doute tout aussi illogique de ne tirer aucun parti, pour une meilleure connaissance de l'ulcère humain, des données si précises et si facilement observables que fournit l'étude de l'ulcère provoqué du chien. Comme pour toute la pathologie expérimentale, il s'agit là d'une question de mesure et de bon sens.

Dans la maladie du chien nous avons vu la rapidité avec laquelle l'ulcère se creuse et la rapidité non moins grande avec laquelle il se cicatrise. Ne peut-on admettre que certaines lésions humaines ont une évolution aussi aiguë, ce qui s'accorde parfaitement avec les données radiologiques et gastroscopiques que nous avons de certains ulcères de l'homme?

L'analyse de l'ulcère du chien apporte également quelques éléments sur le problème si controversé des rapports de la gastrite ulcéreuse et de l'ulcère. On sait que CRUVEILHIER, en isolant *l'ulcus rotundum* du cancer gastrique signalait déjà dans une de ses observations princeps, la présence sur un même estomac d'un ulcère typique et de cinq ulcérations dont trois érôdaient seulement la muqueuse. Plus récemment, de nombreux auteurs, en particulier KONJETZKY, se basant sur l'étude de certains ulcères spontanés des bovidés et sur l'analyse histologique de centaines de pièces de gastrectomie ont soutenu que l'ulcère n'était que l'extension en profondeur, la prolongation de l'ulcération gastritique. Les

études gastrosopiques ont montré la transformation possible d'une érosion en un ulcère, mais de telles constatations endoscopiques sont exceptionnelles.

Or, dans l'ulcère expérimental, nous avons vu qu'une gastrite érosive, puis ulcéreuse, précède de manière constante l'ulcère vrai. Cette évolution si régulièrement progressive représente un argument de valeur en faveur de la théorie qui considère la gastrite érosive et l'ulcère comme deux stades successifs d'un même syndrome de gastrite ulcéreuse.

Au point de vue thérapeutique, l'étude de l'ulcère au cinchophène, si elle ne ratifie guère la confiance que certains accordent à l'histidine, confirme les bons effets connus chez l'homme des alcalins et de la mucine. Elle nous révèle que la pectine a une action efficace sur l'ulcère expérimental et nous incite à essayer ce corps non toxique et déjà utilisé en clinique dans certaines diarrhées, pour le traitement de la maladie de Cruveilhier. C'est l'expérimentation humaine, et elle seule, qui nous montrera si le médicament doit être gardé dans notre arsenal thérapeutique anti-ulcéreux.

CONCLUSION

1) Le cinchophène ou acide phénylcinchoninique, administré à doses suffisantes et pendant un temps suffisant, par voie orale ou par toute autre voie, provoque chez le chien, dans près de 100 % des cas, des ulcères chroniques gastriques qui ont tous les caractères macroscopiques et histologiques de ceux observés chez l'homme. Cette méthode, découverte par CHURCHILL et VAN WAGONER en 1931, est la plus simple et la plus sûre de celles que nous possédons pour provoquer l'ulcère expérimental.

2) Les lésions étudiées par le sacrifice en série d'animaux ou par des études gastroscopiques sur les mêmes bêtes, passent par trois stades successifs de gastrite aiguë érosive et hémorragique, de gastrite ulcéreuse aiguë et d'ulcère. Elles évoluent vers l'hémorragie et la perforation. Si le toxique n'est plus administré, elles guérissent au contraire rapidement.

3) Le mécanisme de formation et la pathogénie de ces lésions sont inconnus. On sait cependant que la sécrétion gastrique est augmentée en quantité et en durée et devient sanglante, mais que le taux de la chlorhydrie ne varie que très peu.

4) Le lait, les alcalins, l'eau de Vichy, la mucine, les extraits duodénaux, la pectine ont une action retardatrice ou même empêchante sur le développement de cet ulcère expérimental. Le corps le plus intéressant paraît être la pectine; c'est le seul qui paraisse avoir une action non seulement préventive mais curative.

5) Il y a entre l'ulcère expérimental et l'ulcère humain de notables différences; ce qui est vrai pour l'un

peut ne pas être vrai pour l'autre. Il est certain cependant que la méthode au cinchophène donne des facilités remarquables pour l'étude de l'ulcère à son début, à son acmé et à son déclin; il fournit une bonne base à l'étude de divers traitements de l'ulcère expérimental, traitements éventuellement applicables à l'ulcère de l'homme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Gilbert GIDEL.

VU, *Le Président de la Thèse :*

M. CHIRAY.

VU, *Le Doyen :*

A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBOUR (H.) et FISE. — Lésions hépatiques chez le chien et les rats après administration orale répétée de cinchophène, d'acide éthyl ester de paraméthylphénylcinchoninique (tolysin) et de salicylate de soude. — *J. Pharmacol. et experiment. Therap.*, XLVIII, juillet 1933, p. 341-357.—
- BARBOUR (H.) et DICKERSON (V.). — Ulcérations gastriques produites par l'administration orale et sous-cutanée d'aspirine au rat. — *Arch. Inter. Pharmac. and Therap.*, LVIII, n° 1, janvier 1938, p. 78.
- BOLLMANN, STALKER et MANN (F.). — Production expérimentale des ulcères gastriques. — *Staff meetings of the Mayo Clinic*, X, 11 septembre 1935, p. 580-582.
- BORSETTI. — Action protectrice de la vitamine « C » contre l'intoxication par l'acide phénylcincholincarbonique. — *Arch. dello Instit. Bioch. Italiano*, X, avril 1938, p. 3-36.
- BLOCH et ROSENBERG. — Ulcères gastriques associés avec l'intoxication par le cinchophène. — Relation d'un cas avec considération sur la relation étiologique possible. — *Am. jour. Digest. Disease and Nutrit.*, I, mars 1934, p. 29-31.
- CAYLOR (H. D.). — Guérison de l'ulcère gastrique de l'homme. — *Annal. of Surg.*, LXXXIII, mars 1926, p. 350-356.
- Processus de guérison des ulcères gastriques de l'homme. — *Annal. of Surg.*, LXXXVI, décembre 1927, p. 905-917.
- CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON et DEBRAY (Ch.). — Les ulcères gastriques expérimentaux par le cinchophène. Action de l'eau de Vichy. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 17 décembre 1940, CXXIII, p. 960, n°s 48-49.
- La gastrite pré-ulcéreuse. Etude expérimentale. — *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 19 octobre 1940, CXXXIV, p. 372.
- CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DEBRAY (Ch.) et M^{lle} ARINAL. — Les ulcères gastriques expérimentaux produits par le cinchophène. — *Paris-Médical*, 20 octobre 1941, p. 213-222.
- CHURCHILL et VAN WAGONER. — Intoxication par le cinchophène. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXVIII, mars 1931, p. 581-582.
- CHURCHILL et MANSHARDT. — Production expérimentale d'ulcères gastro-duodénaux chez le chien au cours de l'intoxication par le cinchophène. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXX, avril 1933, p. 825-827.

- DEBRAY (Ch.). — La pratique de la gastroscopie dans le diagnostic et la conduite du traitement de l'ulcère de l'estomac. — *Maloine*, Paris, 1937.
- Acquisitions récentes sur l'ulcère de l'estomac. Diagnostic. Expérimentations. Thérapeutique médicale. — *La Médecine*, XIX, n° 3, février 1938.
- DODDS, NOBLE (R. L.) et SMITH (E. R.). — Lésions gastriques produites par un extrait hypophysaire. — *Lancet*, II, p. 918-919, 27 octobre 1934.
- DODDS, MILLS (G. M.), NOBLE (R. L.) et WILLIAMS (P. C.). — Le lobe postérieur de l'hypophyse, ses relations avec l'estomac et le « blood picture ». — *Lancet*, I, p. 1099-1100, 11 mai 1935.
- FAULEY et IVY. — Ulcères gastriques expérimentaux. Effets du régime sur la guérison. — *Arch. Inter. Med.*, XLVI, septembre 1930, p. 524-532.
- FIESSINGER (N.) et PALMER (R.). — Le déterminisme de l'ulcère du duodénum d'après les données de l'expérimentation. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mai 1935, X.
- FARBMAN, SANDWEISS et SALTZSTEIN. — Actions de la grossesse et de l'antuitrin « S » sur les ulcères au cinchophène chez le chien. — *Amer. Jour. of Dis.*, VI, 1939, p. 702.
- HANKE (H.). — Production expérimentale de gastrite ulcéreuse aiguë par l'administration parentérale d'atophanyl. — *Inter. Clinic.*, I, mars 1935, p. 233-236.
- LE BEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie Chimique*, tome II, fascicule II, 1938, p. 1171-1176.
- LÉPER, VARAY et CHASSAGNE. — Gastro-hépatite nécrotique ulcéreuse et hémorragique. — *Gaz. des Hôp.*, CXIV, p. 229, 19-22 mars 1941.
- LERICHE et FONTAINE. — Quel enseignement peut-on tirer des recherches expérimentales récentes quant à l'étiologie et au traitement de la maladie ulcéreuse. — *Jour. Méd. Français.*, 1935, p. 364-366.
- LEWY (G.). — Essais de traitements des ulcères expérimentaux produits par le cinchophène. — *Soc. de Gastro-Entér.*, séance du 17 mars 1939, p. 415-427; *Arch. des Mal. App. Dig.*, XXIX, avril 1939.
- MOUTIERS (F.). — Anatomie pathologique des gastrites. — *Premier Congrès International de Gastro-Entérologie*, Bruxelles, 1935.
- REAH, LAMB et LOND. — Intoxication par le cinchophène. — *Lancet*, II, 3 septembre 1932, p. 504-509.
- REID et IVY. — Mucine gastrique, agent prophylactique contre les ulcères gastro-duodénaux et la toxicité aiguë due au cinchophène. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXXIV, mars mars 1936, p. 142-144.
- ROUQUES. — Les ulcères digestifs expérimentaux. — *Presse Méd.*, 16 janvier 1934.

- SCHWARZ et SIMONDS. — Ulcères peptiques produits par l'administration du cinchophène à des mammifères autres que le chien. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, XXXII, mars 1935, p. 1133-1134.
- SHOJI et ARATA. — A propos de l'action de l'atophan sur les organes des lapins et des chiens et en particulier sur son action sur l'estomac. — *Tr. Soc. Pathol. Jap.*, XXIII, 1933, p. 520-522.
- STALKER, BOLLMANN et MANN. — Ulcère peptique expérimental par le cinchophène. Méthode de production, effet d'un arritant mécanique. Evolution de l'ulcère. — *Arch. of Surg.*, XXXV, août 1937, p. 290-308.
- Ulcère peptique expérimental par le cinchophène. — *Arch. of Intern. Med.*, LXI, janvier 1938, p. 119-128.
- TAGARIELLO. — Production des ulcères gastriques par le cinchophène. — *Archè Ital. di Chirurg.*, L, 1939, p. 120-164.
- Recherches expérimentales de l'action protectrice exercée par la vitamine C sur les lésions viscérales (en particulier gastriques) produites par l'intoxication chronique à l'acide phénylcholine-carbonique. — *Speriment. Archiv. di Biol.*, XCIII, 1939, p. 429-454.
- VAN WAGONER et CHURCHILL. — Production d'ulcères gastriques ou duodénaux dans l'intoxication expérimentale des chiens par le cinchophène. — *Arch. Pathol.*, XIV, décembre 1932, p. 860-869.
- WINTERS, PETERS et WASHBURN-CROOK. — La pectine comme agent prophylactique et curatif des ulcères gastriques produits expérimentalement par le cinchophène. — *Amer. Jour. of Dig. Dis.*, VI, 1939, p. 12-15.

